



Mince alors!

Tous les laboratoires pharmaceutiques du monde rêvent de mettre au point un médicament qui ferait maigrir sans trop d'effets secondaires. On ne l'a pas encore trouvé. Mais grâce aux travaux de recherche, on perçoit mieux la complexité du problème.

Dans le monde, le nombre d'obèses augmente de jour en jour. Beaucoup de gens vivent mal le fait d'habiter un corps aussi encombrant. Les gros gabarits échappent aussi aux canons esthétiques en vigueur. Enfin et surtout, le surpoids augmente nettement le risque de développer des maladies comme le diabète, les thromboses ou même le cancer. Ces dernières décennies, de nombreuses

stratégies ont été essayées pour gommer l'excès pondéral. Les firmes pharmaceutiques redoublent d'efforts et d'inventivité pour essayer, par exemple, de réduire l'absorption des graisses au niveau intestinal ou faire fondre les graisses de réserve en produisant une activation artificielle du métabolisme. Certains médicaments se révèlent efficaces. Mais aucun n'est dénué d'effets secondaires. L'usage de psychotropes, par exemple. Ils permettent de mieux résister

Objectif brune!

aux privations en atténuant la sensation de faim. Mais cela se traduit souvent par des problèmes d'ordre psychique, l'instauration d'une dépendance ou la détérioration des valves cardiaques comme on l'a vu récemment dans le scandale du Médiator. L'échec est à ce point systématique que les chercheurs se demandent si on n'a pas commis l'erreur de prendre le problème à l'envers. On cherchait à tout prix à augmenter la dépense, alors qu'il aurait peut-être mieux valu porter son attention sur les mécanismes de stockage et le type de graisse dont on désire se débarrasser. A l'instar du «bon» et du «mauvais» cholestérol, on en arrive aujourd'hui à considérer différemment deux types de tissu adipeux aux comportements opposés: le blanc et le brun.

Chaud dedans

Classiquement, le tissu adipeux est décrit comme une masse blanche. C'est en effet ce à quoi il ressemble au microscope. Le tissu adipeux brun est beaucoup plus rare et présente des caractéristiques différentes. D'abord, il est bourré de mitochondries. D'où sa couleur plus foncée! De plus, il joue un rôle important dans la thermogenèse. Ce tissu brun disséminé dans l'organisme chauffe les organes et la peau grâce à un mécanisme de «découplage». Qu'entend-on par là? Disons que, normalement, il existe une

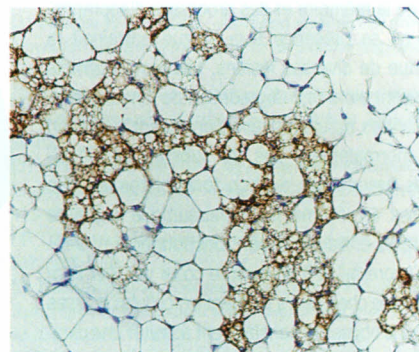
relation étroite entre l'apport de substrats énergétiques et la production d'énergie utilisable. Dans les cellules adipeuses brunes, on «découple» cette relation et toute l'énergie se trouve transformée en chaleur, donc de l'énergie perdue. Le tissu brun est un peu comme une voiture au point mort. Le moteur tourne. Il chauffe. Il consomme de l'énergie. Mais sans avancer d'un centimètre! Dans l'organisme, cette prouesse est possible grâce à une famille d'enzymes appelées UCP (pour «uncoupling proteins»). Evidemment, les personnes qui possèdent plus de tissu brun sont plutôt à l'abri d'une prise de poids. Les calories superflues sont aussitôt transformées en chaleur. Tandis que celles qui en sont dépourvues, stockent le moindre excédent. On imagine sans peine l'avantage qu'on tirerait à mettre au point une technique qui permettrait de passer de l'un à l'autre. Est-ce possible? Les chercheurs ont déjà identifié une série de facteurs qui permettent la métamorphose. C'est le cas par exemple d'une molécule connue sous les initiales (FGF21) (pour «fibroblast growth factor 21») ou des

BAIBA, UN HEUREUX ÉVÉNEMENT!

La progression de la recherche est parfois comparable à ces mots croisés sur lesquels on planche longtemps sans avancer et puis, soudain, on trouve un mot et tous les autres s'enchaînent facilement. Les chercheurs qui travaillent sur la relation entre les myokines et la graisse brune traversent actuellement une telle phase d'effervescence. Ils n'ont pas encore mis au jour tous les secrets de l'irisine que déjà une nouvelle molécule pointe le bout de son nez. Il s'agit de la Beta-AminolisoButyric Acid, surnommée Baiba (6). Chimiquement parlant, Baiba est un métabolite dérivé de la dégradation de la valine et de la thymine. On connaissait son existence. Un article scientifique de 1959 mentionnait déjà sa présence dans l'urine de personnes irradiées. Depuis quelques années, on savait aussi que l'administration de Baiba à des souris permet d'oxyder plus de graisse et de les faire maigrir (7). Ce qu'on a découvert, c'est que le muscle produit cette molécule et que, comme pour l'irisine, l'exercice physique accroît sa production (6). Mieux encore: il semblerait que la concentration de Baiba dans le sang soit inversement proportionnelle aux facteurs de risque métabolique. Plus on en produit et moins on court de risques de devenir obèse ou diabétique. Enfin, on vient d'apprendre que Baiba exerce un rôle similaire à l'irisine dans le brunissement du tissu adipeux. Irisine ou Baiba, à vous de faire votre choix. A moins que les effets de ces deux hormones puissent s'additionner. On n'est probablement pas au bout de nos surprises.

Le flacon que tout le monde cherchait

peptides natriurétiques (ANP et BNP). A l'inverse, la myostatine produit un effet inhibiteur. Pourrait-on obtenir le même résultat par le biais de médicaments? C'est le défi que se sont fixé plusieurs laboratoires dans le monde et jusqu'à présent, on doit bien admettre qu'ils ont échoué à reproduire correctement les effets de FGF21 ou des peptides natriurétiques. En revanche, ils sont tombés sur une nouvelle molécule qui, selon les études scientifiques les plus récentes, pourrait donner satisfaction: l'irisine.



L'analyse du tissu adipeux au microscope révèle deux types de cellules grasses, plus ou moins foncées selon leur concentration en mitochondries.



DES SOURIS ET DES HOMMES

Au mois de février paraissent les résultats d'une étude tout à fait surprenante menée à l'Université Georgia Regents d'Augusta en Géorgie (USA) qui tentait d'établir une corrélation entre le surpoids et la dégradation des aptitudes intellectuelles chez des animaux de laboratoire rendus obèses pour les besoins de la cause. Des recherches précédentes avaient déjà mis en évidence un tel retard. Mais on ignorait presque tout de la nature de ce lien. Le travail consistait donc à surveiller les différents paramètres, notamment la perméabilité de la



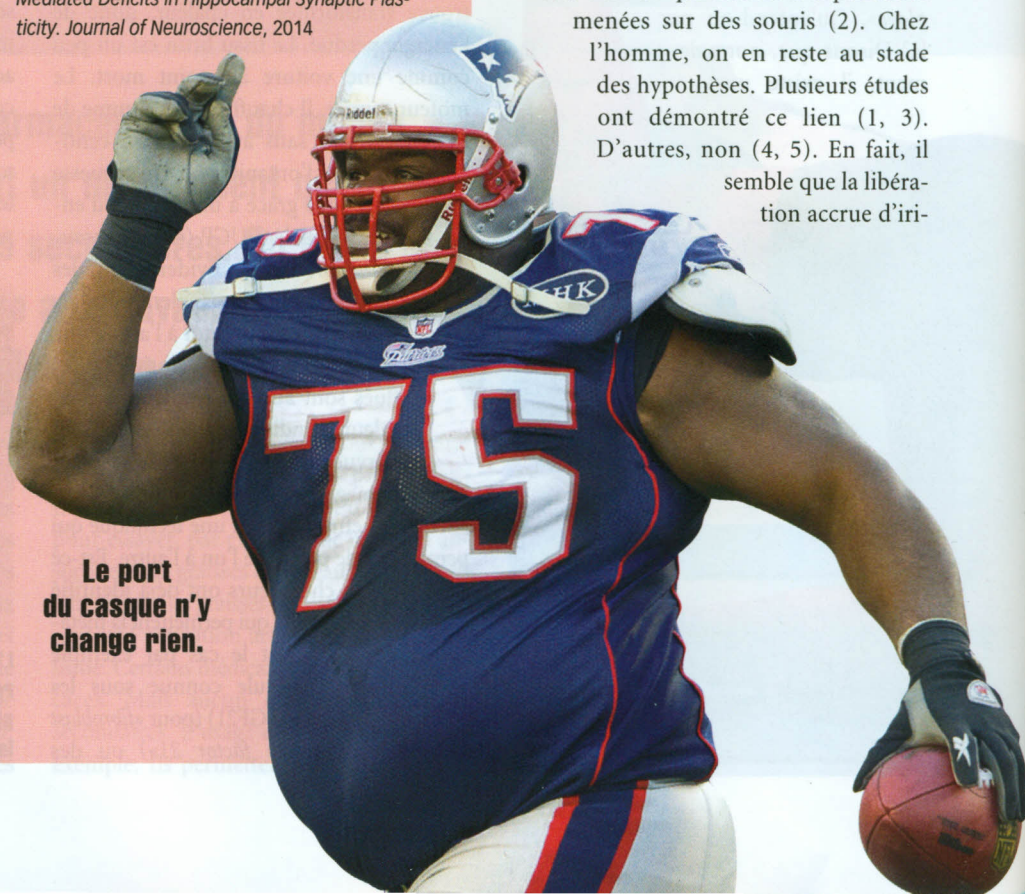
Pour la science!

fameuse barrière hémato-encéphalique qui empêche logiquement la pénétration de substances toxiques dans le tronc cérébral. Dans un premier temps, les chercheurs ont gavé des souris pour leur faire prendre du poids. Ils leur prélevèrent ensuite un peu de sang pour découvrir, sans surprise, que celui-ci contenait des doses massives d'interleukine-1: une substance produite par la graisse et connue pour attiser la réaction inflammatoire. Normalement, celle-ci n'est pas censée pénétrer dans le cerveau. Du moins, c'est ce que l'on observe chez les souris de poids normal. Chez les souris obèses, si! L'expérience a montré que l'interleukine-1 traversait la barrière sans encombre et déferlait dans des zones du cerveau comme l'hippocampe, siège de la mémoire et des processus d'apprentissage, où sa présence à la longue entraînait la survenue de diverses lésions. Les tests cognitifs montraient alors une dégradation de l'intelligence. Les analyses tissulaires révélaient quant à elles un taux anormalement bas de substances biochimiques essentielles au bon fonctionnement des synapses. En résumé, il apparaissait que la graisse en surplus entravait le bon fonctionnement cérébral. Encore fallait-il en avoir le cœur net. Par liposuction, les chercheurs vidèrent les cellules grasses des souris obèses et constatèrent aussitôt une diminution des concentrations en interleukine-1 et une amélioration des tests cognitifs. Pour plus de certitude encore, ils injectèrent cette graisse à des souris sveltes et le carrousel repartait dans l'autre

sens. Étonnant, n'est-ce pas? Attention toutefois à ne pas extrapoler cette conclusion aux Humains. Avec les rongeurs, on joue sur des variations de gabarits qu'on ne rencontre pratiquement jamais dans la vraie vie. Dans le cadre d'une seconde phase de l'expérience, les chercheurs prirent donc l'initiative de procéder de façon moins caricaturale. Là encore, on commençait par engraisser des souris et, lorsqu'elles étaient bien rondouillettes, on les divisa en deux groupes. La moitié faisait du sport à raison de 45 minutes par jour sur tapis de course. L'autre moitié restait oisive. Après douze semaines de ce régime, les différences de poids entre les deux groupes étaient minimes. Mais les sportives présentaient forcément plus de muscle et moins de graisse. On procéda ensuite aux tests cognitifs. Bingo! Les souris actives obtenaient de bien meilleures notes. L'analyse de leur hippocampe révélait aussi une présence normale de tous les marqueurs qui reflètent le bon fonctionnement synaptique alors que des déséquilibres flagrants existaient chez leurs consœurs sédentaires, ainsi que l'existence de foyers d'inflammation probablement à l'origine de leurs piètres performances. Conclusions? Le poids ne dit pas tout. On peut être gros ou mince, intelligent ou stupide, doté d'une mémoire d'éléphant ou de poisson rouge. Toutes les combinaisons sont dans la nature. Disons simplement qu'on augmente ses chances de raisonner clairement en limitant sa part de graisses corporelles et en faisant du sport. Qu'on appartienne à la communauté des souris... ou à celle des hommes! **Anna Muratore**

Référence

A.M. Stranahan et al. *Obesity Elicits Interleukin-1 Mediated Deficits in Hippocampal Synaptic Plasticity*. *Journal of Neuroscience*, 2014



Le port du casque n'y change rien.

Comment passer du blanc au brun

L'irisine est sécrétée par le muscle, elle fait donc partie de la famille des hormones myokines au même titre que l'*insulin-like growth factor 1* (IGF-1) ou l'interleukine-6 (IL-6). Pour l'anecdote, reprenez que son nom «*irisine*» est un hommage rendu à la déesse grecque Iris, messagère des dieux (1). Comme les autres myokines, l'irisine passe dans la circulation et agit sur différents organes. Lesquels? On est encore loin d'avoir identifié toutes ses cibles. On sait seulement que le cerveau en fait partie et on mène actuellement des tests pour mesurer son efficacité contre les dégénérescences neurologiques de type Alzheimer. Le tissu adipeux aussi est sensible à sa libération. Cela se passe probablement en surface des adipocytes. La rencontre de l'irisine et de son récepteur (non identifié à ce jour) déclenche une chaîne de réactions qui aboutit à la production de nouvelles mitochondries et la transformation de graisse blanche en graisse brune, en passant évidemment par le stade de graisse beige. Les dosages montrent que cette irisine sécrétée par le muscle est aussi capable de fluctuer en fonction des situations de vie. Et quel est le facteur qui tire ses taux vers le haut? Je vous le donne en mille: le sport! En tout cas, c'est ce qui ressort d'expériences menées sur des souris (2). Chez l'homme, on en reste au stade des hypothèses. Plusieurs études ont démontré ce lien (1, 3). D'autres, non (4, 5). En fait, il semble que la libération accrue d'iri-

ERGYSPORT EFFORT

- Garantit une bonne hydratation.
- Compense les dépenses énergétiques.
- Favorise la performance.




GOÛT PÊCHE
OU ORANGE

pH NEUTRE
TOLÉRANCE DIGESTIVE OPTIMALE



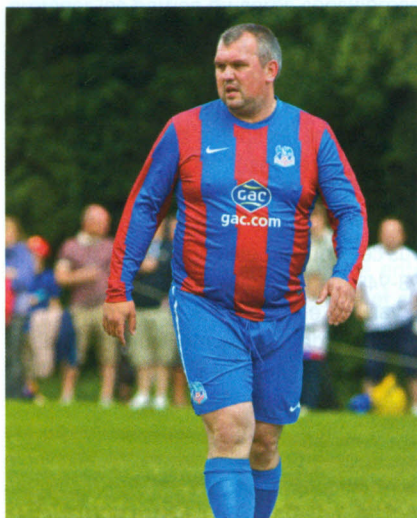
**Vous apportez pendant l'effort,
minéraux, vitamines, maltodextrines et BCAA.**

Retrouvez-nous sur notre site ergysport.com et sur 
ERGYSport, la gamme de micronutrition sportive du Laboratoire NUTERGIA

PRODUITS DISPONIBLES
En pharmacie & magasins spécialisés
ou sur ergysport.com



Se dépasser, se respecter



La fin de carrière coïncide souvent à une explosion du poids. Ici, le footballeur britannique Neil Shipperley, quelques mois seulement après sa retraite.

sine en réponse à un exercice ne se produise que chez les personnes ayant des taux de base relativement faibles (non sportives) mais que sa concentration dans le sang ne puisse pas excéder un seuil facilement atteint par la part plus active de la

population (les sportifs), selon une situation qui prévaut aussi pour d'autres équilibres hormonaux. Bien des zones d'ombre restent évidemment à éclairer. Mais les spécialistes jugent plus que probable l'existence d'un lien entre la concentration sanguine d'irisine et l'activité physique. En faisant du sport, on peut donc transformer le mauvais tissu adipeux de couleur blanche par un bon tissu adipeux tout bronzé!

Bientôt, le sport en pilule

A ce stade, la question que tout le monde se pose est évidemment: pourrait-on se passer de faire du sport et proposer directement l'irisine sous une forme médicamenteuse? On court-circuiterait ainsi la réaction pour augmenter la formation de tissu adipeux brun et brûler plus de calories. Ce médicament mimétique de l'exercice existe déjà. Il a même été testé avec succès chez des souris rendues obèses pour l'expérience. Après injection d'irisine en intraveineuse, ces souris étaient protégées contre la prise de poids et le diabète alors qu'elles conti-

nuaient pourtant à être nourries avec un régime riche en graisse. A notre connaissance, personne n'a encore tenté le coup chez les humains. Mais cela ne saurait tarder. Sans doute n'avons-nous jamais été aussi proches de ce rêve de pharmacien qui consiste à proposer du sport en pilule.

**Louise Deldicque (KU Leuven)
et Marc Francaux
(Université catholique de Louvain)**

RÉFÉRENCES

- (1) Boström et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 481: 463-469
- (2) Hofmann et al. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis – A critical update. *Peptides*. 2014; 54: 89-100
- (3) Lee et al. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metab*. 2013; 19: 302-309
- (4) Timmons et al. Is irisin a human exercise gene? *Nature*. 2012; 488: 9-10
- (5) Hecksteden et al. Irisin and exercise training in humans – Results from a randomized controlled training trial. *BMC Medicine*. 2013; 11: 235
- (6) Roberts et al. Beta-aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic beta-oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors. *Cell Metab*. 2014; 19: 96-108
- (7) Begriche et al. -aminoisobutyric acid prevents diet-induced obesity in mice with partial leptin deficiency. *Obesity*. 2008; 16: 2053-67